

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.04.011

文章编号: 1005-8982 (2024) 04-0072-06

临床研究·论著

他克莫司联合度普利尤单抗治疗中、重度特应性皮炎的临床研究*

田敏, 熊炜, 肖玉凤, 张磊, 张力丹

[贵阳市第二人民医院(贵州医科大学附属金阳医院) 皮肤科, 贵州 贵阳 550081]

摘要: **目的** 分析他克莫司联合度普利尤单抗治疗中重度特应性皮炎(AD)的效果。**方法** 前瞻性选取2018年2月—2023年2月贵阳市第二人民医院收治的102例中重度AD患者,按随机数字表法分为对照组、研究组,各51例。对照组给予度普利尤单抗,研究组给予他克莫司联合度普利尤单抗治疗,持续治疗3个月观察效果。对比两组皮损、瘙痒、临床疗效、炎症相关因子、嗜酸性粒细胞(EOS)、免疫球蛋白E(IgE)及治疗期间不良反应情况。**结果** 研究组治疗前后湿疹面积及严重程度指数评分、特应性皮炎积分指数评分的差值均高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗前、治疗后1个月、治疗后3个月的VAS评分比较,结果:①不同时间点VAS评分比较,差异有统计学意义($F = 12.658, P = 0.000$);②两组VAS评分比较,差异有统计学意义($F = 10.457, P = 0.000$),研究组治疗后1个月、治疗后3个月的VAS评分均低于对照组;③两组VAS评分变化趋势比较,差异有统计学意义($F = 8.967, P = 0.000$)。研究组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后的白细胞介素-4、白细胞介素-25、腺基质淋巴细胞生成素、 γ 干扰素的差值均高于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后EOS、IgE的差值均高于对照组($P < 0.05$)。两组总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 他克莫司联合度普利尤单抗治疗中重度AD疗效显著,可改善患者症状及炎症相关因子合成,降低EOS、IgE水平,安全可靠。

关键词: 特应性皮炎; 他克莫司; 度普利尤单抗; 效果

中图分类号: R758.2

文献标识码: A

Efficacy of tacrolimus combined with dupilumab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis*

Tian Min, Xiong Wei, Xiao Yu-feng, Zhang Lei, Zhang Li-dan

(Department of Dermatology, Guiyang Second People's Hospital, Guizhou, Guiyang 550081, China)

Abstract: **Objective** To analyze the efficacy of tacrolimus combined with dupilumab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis (AD). **Methods** The 102 patients with moderate to severe AD admitted to our hospital from February 2018 to February 2023 were prospectively selected, and were divided into the control group and the study group by the random number table method, with 51 cases in each group. The control group was given dupilumab, and the study group was given tacrolimus combined with dupilumab. The therapeutic efficacy was observed after continuous treatment for 3 months. The skin lesions, severity of itching, clinical efficacy, levels of inflammatory factors, eosinophils (EOS) and immunoglobulin E (IgE), and adverse reactions during the treatment were compared between the two groups. **Results** The differences of the Eczema Area and Severity Index and the Scoring Atopic Dermatitis index before and after the treatment in the study group were greater than those in the control group ($P < 0.05$). Visual Analogue Scale (VAS) scores before treatment, 1 month after treatment and 3

收稿日期: 2023-08-21

* 基金项目: 贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题(No: QZYY-2021-153)

[通信作者] 熊炜, E-mail: 969522237@qq.com; Tel: 13985130476

months after treatment in the two groups were compared, and the results showed that VAS scores were different at different time points ($F = 12.658, P = 0.000$) and between the two groups ($F = 10.457, P = 0.000$), where the VAS scores 1 month and 3 months after treatment in the study group were lower than those in the control group. Besides, the change trends of the VAS scores were different between the two groups ($F = 8.967, P = 0.000$). The overall effective rate of the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The differences of levels of interleukin-4, interleukin-25, thymic stromal lymphopoietin and interferon- γ before and after treatment in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The differences of EOS and IgE before and after treatment in the study group were also higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the overall incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Tacrolimus combined with dupilumab is effective in the treatment of moderate and severe AD, which ameliorates symptoms and the synthesis of inflammatory factors and reduces the levels of EOS and IgE in a safe and reliable manner.

Keywords: atopic dermatitis; tacrolimus; dupilumab; efficacy

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性炎症性皮肤病,主要表现为皮肤瘙痒、干燥、多形性皮损等症状,可相互融合成片或分散状分布,可累及脸、颈、肘窝、腘窝、膝窝、四肢背后等多个部位,患处因搔抓破损可继发细菌感染,形成瘙痒-搔抓-瘙痒的恶性循环,具有遗传倾向,易反复发作^[1-4]。AD病因复杂,目前尚无根治药物,临床主要以缓解症状为主^[5-7]。AD的传统治疗方案多样,但对中重度AD治疗效果不甚理想。

随着医疗技术发展,目前生物制剂已开始用于AD的治疗。度普利尤单抗是一种全人单克隆抗体(IgG4型),可通过与白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-13(Interleukin-13, IL-13)受体复合物共享的IL-4R α 亚单位特异性结合而抑制IL-4、IL-13的信号传导。度普利尤单抗通过I型受体抑制IL-4信号传导,并通过II型受体抑制IL-4、IL-13的信号传导。目前国内外研究均证实度普利尤单抗治疗AD的高效性及安全性^[8-9]。他克莫司是一种非皮质醇类免疫抑制剂,作为钙磷酸酶调节剂,其可与细胞性蛋白质结合后蓄积,阻断T细胞钙离子依赖型通道,减少T细胞增殖,皮肤外用后可有效降低瘙痒感,减轻皮肤红斑,且经皮吸收率较低,可安

全用于皮损部位,在治疗AD方面具有一定效果^[10-12]。目前国内关于他克莫司联合度普利尤单抗治疗中重度AD的资料较少,其疗效及应用可行性尚缺乏数据支持,本研究探讨该问题,以期AD的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取2018年2月—2023年2月贵阳市第二人民医院收治的102例中重度AD患者,采用随机数字表法分为对照组和研究组,每组51例。两组性别构成、年龄、病程、病情、合并症比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表1)。本研究经医院伦理委员会审批,所有患者知情同意。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合中重度AD诊断标准^[13];②年龄>18岁;③入组前4周末接受系统治疗;④近6个月来对常规药物治疗反应不佳或不耐受。

1.2.2 排除标准 ①伴光敏性疾病;②伴重要脏器功能障碍、恶性肿瘤;③伴传染性疾病、血液系统疾病;④伴活动性感染;⑤伴其他皮肤疾病;⑥医患沟通障碍;⑦妊娠、哺乳、瘢痕体质;⑧自然失访。

表1 两组患者基本资料比较 ($n=51$)

组别	男/女/ 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(月, $\bar{x} \pm s$)	病情/例		合并症/例		
				中度	重度	哮喘	过敏性鼻炎	过敏性结膜炎
对照组	27/24	40.03 \pm 7.21	14.76 \pm 2.05	31	20	19	13	8
研究组	29/22	38.91 \pm 7.45	14.13 \pm 1.89	27	24	15	14	10
χ^2/t 值	0.158	0.771	1.614	0.639	0.706	0.050	0.270	
P 值	0.691	0.442	0.110	0.424	0.401	0.822	0.603	

1.3 治疗方法

对照组首次皮下注射度普利尤单抗(法国 Sanofi Winthrop Industrie 公司,批准文号:注册证号 S20200017,规格:300 mg:2.0 mL,预充式注射器),分 2 次连续注射,300 mg/次,共注射 600 mg。后每 2 周注射 300 mg。

研究组在对照组基础上涂抹他克莫司软膏(日本 Astellas Pharma Tech 公司,批准文号:H20140604,规格:10 g/支)于皮损位置,每 12 h 涂抹 1 次。

1.4 观察指标

1.4.1 皮损情况 两组患者分别于治疗前、治疗后 3 个月,采用湿疹面积及严重程度指数(eczema area and severity index, EASI)评分^[14]、特应性皮炎积分指数(scoring atopic dermatitis, SCORAD)评分^[15]评价患者皮损情况。EASI 评分包含头颈、躯干、上肢、下肢,各部分按受累面积评分,再按照不同表现计算各部位皮损严重程度,最后将 4 部分评分相加为总分。SCORAD 评分包括皮损面积、皮损严重程度及主观症状评分,总分=皮损面积评分/5+7×严重程度评分/2+主观症状评分。

1.4.2 瘙痒情况 两组患者分别于治疗前、治疗后 1 个月、治疗后 3 个月,在静息时用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)^[16]评估患者瘙痒感受,满分 10 分,评分越高表示瘙痒越剧烈。

1.4.3 临床疗效 参照《中国特应性皮炎诊疗指南》^[13]评价效果,①治愈:瘙痒、皮疹等症状消失,EASI 评分较治疗前下降 $\geq 90\%$;②显效:瘙痒、皮疹等症状明显减轻,EASI 评分较治疗前下降 $75\% \sim < 90\%$;③有效:瘙痒、皮疹等症状减轻,EASI 评分较治疗前下降 $50\% \sim < 75\%$;④无效:瘙痒、皮疹等症状未明显减轻或恶化,EASI 评分较治疗前下降 $< 50\%$ 。总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.4 炎症因子 治疗前后抽取患者空腹静脉血 5 mL,离心收集血清,采用酶联免疫吸附试验测定 IL-4、白细胞介素-25(Interleukin-25, IL-25)、 γ 干扰素(Interferon- γ , IFN- γ)、胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)水平,试剂盒购自武汉艾迪抗生物科技有限公司。

1.4.5 外周血嗜酸性粒细胞(Eosinophils, EOS)、免疫球蛋白 E(Immunoglobulin E, IgE) 治疗前后抽

取患者空腹静脉血 5 mL,采用全自动血细胞计数分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司,LH 750 型)测定 EOS 水平,酶联免疫吸附试验测定总 IgE 水平,试剂盒购自武汉艾迪抗生物科技有限公司。

1.4.6 不良反应 统计皮肤灼烧感、发热、胃肠道反应等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验或重复测量设计的方差分析;计数资料以构成比或率($\%$)表示,比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后皮损评分的变化

两组治疗前后 EASI、SCORAD 评分的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);研究组治疗前后 EASI、SCORAD 评分的差值均高于对照组。见表 2。

表 2 两组治疗前后皮损评分的差值比较
($n=51$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	EASI 评分差值	SCORAD 评分差值
对照组	18.84 \pm 2.03	41.21 \pm 3.65
研究组	20.72 \pm 2.41	43.71 \pm 3.89
t 值	4.261	3.347
P 值	0.000	0.001

2.2 两组不同时间点瘙痒的变化

两组治疗前、治疗后 1 个月、治疗后 3 个月的 VAS 评分比较,经重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点 VAS 评分比较,差异有统计学意义($F=12.658$, $P=0.000$);②两组 VAS 评分比较,差异有统计学意义($F=10.457$, $P=0.000$),研究组治疗后 1 和 3 个月的 VAS 评分均低于对照组;③两组 VAS 评分变化趋势比较,差异有统计学意义($F=8.967$, $P=0.000$)。见表 3。

2.3 两组疗效比较

两组总有效率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=6.044$, $P=0.014$);研究组总有效率高于对照组。见表 4。

表3 两组不同时间点VAS评分比较

(n=51, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月
对照组	5.79 ± 1.02	2.82 ± 0.41 ^①	1.52 ± 0.23 ^{①②}
研究组	5.91 ± 1.05	2.47 ± 0.38 ^{①③}	1.21 ± 0.19 ^{①②③}

注:①与治疗前比较, $P < 0.05$;②与治疗前1个月比较, $P < 0.05$;③与对照组比较, $P < 0.05$ 。

表4 两组疗效比较 [n=51, 例(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	6(11.76)	20(39.22)	15(29.41)	10(19.61)	41(80.39)
研究组	9(17.65)	28(54.90)	12(23.53)	2(3.92)	49(96.08)

2.4 两组治疗前后炎症因子水平的变化

两组治疗前后IL-4、IL-25、TSLP、IFN- γ 的差值比较,经t检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);研究组治疗前后IL-4、IL-25、TSLP、IFN- γ 的差值均高于对照组。见表5。

表5 两组治疗前后炎症因子的差值比较

(n=51, ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-4差值	IL-25差值	TSLP差值	IFN- γ 差值
对照组	28.11 ± 3.02	45.51 ± 4.26	51.18 ± 5.61	5.57 ± 0.89
研究组	34.38 ± 4.24	52.31 ± 4.75	58.89 ± 6.23	7.01 ± 0.96
t值	8.602	7.611	6.568	7.856
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

2.5 两组治疗前后外周血EOS、IgE水平的变化

两组治疗前后EOS、IgE的差值比较,经t检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);研究组治疗前后EOS、IgE的差值均高于对照组。见表6。

表6 两组治疗前后EOS、IgE的差值比较

(n=51, $\bar{x} \pm s$)

组别	EOS差值/%	IgE差值/(IU/mL)
对照组	15.96 ± 2.01	217.55 ± 26.14
研究组	17.13 ± 2.35	236.54 ± 27.86
t值	2.702	3.550
P值	0.008	0.001

2.6 两组安全性比较

两组总不良反应发生率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.443, P=0.505$)。见表7。

表7 两组安全性比较 [n=51, 例(%)]

组别	发热	皮肤灼烧感	胃肠道反应	合计
对照组	1(1.96)	0(0.00)	3(5.88)	4(7.84)
研究组	2(3.92)	1(1.96)	3(5.88)	6(11.76)

3 讨论

AD的发病与环境、遗传等因素有关,多认为是免疫功能异常、皮肤屏障受损及局部微生物感染等多种因素相互作用的结果,皮肤屏障先天缺陷/后天损伤易使过敏原及微生物入侵体内,进而激活局部免疫炎症反应,角质形成细胞等可在炎症反应起始时期产生炎性介质,进一步促进Th2细胞活化产生炎症因子,参与Th2型炎症反应过程,并通过抑制终末分化蛋白合成,进一步损害皮肤屏障功能^[17-20]。Th2细胞合成IL-4、TSLP、IL-25等细胞因子,是Th2型炎症反应的重要驱动因子,Th2型细胞因子可作用于皮肤感觉神经末梢,活化神经元,减小瘙痒阈值,从而诱导瘙痒^[21-23]。瘙痒进行搔抓时可进一步损伤AD患者皮肤屏障,形成恶性循环^[24]。

本研究结果显示,他克莫司联合度普利尤单抗治疗中重度AD可提高疗效,减轻患者病情及瘙痒程度。度普利尤单抗可通过抑制IL-4/13受体的共同亚基,阻断炎症反应通路,进而抑制促炎细胞因子、趋化因子、IgE等细胞因子的释放,阻止AD病情进展^[25]。他克莫司是临床常用的免疫抑制剂之一,可与特异免疫结合蛋白作用形成复合物,干扰钙调磷酸酶信号传导,降低磷酸化酶活性,阻止活化T细胞核转录因子入核,阻断T细胞活化基因转录,抑制炎症细胞的活化和迁移,减少炎症因子产生,从而减轻中重度AD患者红肿、渗出和瘙痒等炎症症状^[26]。他克莫司联合度普利尤单抗治疗中重度AD可发挥协同增效作用,增强疗效。FERRUCCI等^[27]研究结果显示,与未使用他克莫司软膏的AD患者相比,使用他克莫司软膏的患者治疗后EASI评分更低,早期使用他克莫司局部区域治疗可提高全身治疗效果。于瑞星等^[28]研究结果显示,他克莫司软膏联合安肤舒缓精粹水治疗AD疗效显著,可明显缓解瘙痒症状。

Th2相关细胞因子过量表达为AD的典型免疫学特征,IL-4、TSLP、IL-25主要由Th2细胞产生,可刺激次级淋巴器官中CD4⁺ Th2细胞群增殖放大级

联炎症反应,并促进 Th2 细胞分化,抑制聚丝蛋白分化及抗菌肽合成,抑制 AD 患者表皮脂质合成,诱导其表皮增生及水肿等,促进 AD 发生、病情进展^[29]。IFN- γ 是 Th1 细胞的重要标志性因子,其浓度降低提示 AD 患者外周血 Th1 细胞免疫活性处于抑制状态。本研究结果显示,研究组治疗前后 IL-4、IL-25、TSLP、IFN- γ 的差值均高于对照组,提示他克莫司联合度普利尤单抗治疗中重度 AD 改善炎症相关细胞因子更明显,其增强治疗疗效与该变化机制有关。KOH 等^[30]研究指出,抑制 IL-4 合成有助于缓解 AD 患者临床症状。本研究结果显示,他克莫司联合度普利尤单抗治疗中重度 AD 可抑制 EOS、IgE 合成,阻断 EOS、IgE 介导的致敏原传递特异性 T 细胞信号通路,可抑制炎症反应,增强疗效。

综上所述,他克莫司联合度普利尤单抗治疗中重度 AD 疗效显著,可改善患者炎症相关因子合成,降低 EOS、IgE 水平,安全可靠,具有临床推广价值。本研究样本量有限,目前仍在随访中,关于其治疗效果及安全性数据等有待进一步分析。

参 考 文 献 :

- [1] SAEKI H, OHYA Y, FURUTA J, et al. Executive summary: Japanese guidelines for atopic dermatitis (ADGL) 2021[J]. *Allergol Int*, 2022, 71(4): 448-458.
- [2] VAKIRLIS E, TSENTEMEIDOU A, GREGORIOU S. Re-evaluating limitations in atopic dermatitis meta-analysis is important in interpreting its results: limitations of atopic dermatitis meta-analysis[J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2022, 12(1): 1-3.
- [3] SCHULER C F, BILLI A C, MAVERAKIS E, et al. Novel insights into atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(5): 1145-1154.
- [4] CLEBAK K T, HELM L, UPPAL P, et al. Atopic dermatitis[J]. *Prim Care*, 2023, 50(2): 191-203.
- [5] BIEBER T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(1): 21-40.
- [6] ARKWRIGHT P D, KOPLIN J J. Impact of a decade of research into atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11(1): 63-71.
- [7] KELLOGG C, SMOGORZEWSKI J. Update on atopic dermatitis[J]. *Adv Pediatr*, 2023, 70(1): 157-170.
- [8] 刘擘, 宋晓婷, 李若瑜, 等. 度普利尤单抗治疗特应性皮炎的疗效及安全性分析[J]. *中华皮肤科杂志*, 2022, 55(4): 295-298.
- [9] SIMPSON E L, PALLER A S, SIEGFRIED E C, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156(1): 44-56.
- [10] ZHAO Z, GAO X H, LI W, et al. Experts' consensus on the use of pimecrolimus in atopic dermatitis in China: a TCS-sparing practical approach[J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2022, 12(4): 933-947.
- [11] 于英瑶, 夏莉, 王媛, 等. 他克莫司联合 NB-UVB 治疗成人 AD 对血清 IL-25、TSLP 及其受体水平的影响[J]. *甘肃科学学报*, 2022, 34(2): 56-60, 78.
- [12] DEVASENAPATHY N, CHU A, WONG M, et al. Cancer risk with topical calcineurin inhibitors, pimecrolimus and tacrolimus, for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2023, 7(1): 13-25.
- [13] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020 版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(2): 81-88.
- [14] CHOPRA R, VAKHARIA P P, SACOTTE R, et al. Severity strata for eczema area and severity index (EASI), modified EASI, scoring atopic dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, atopic dermatitis severity index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 177(5): 1316-1321.
- [15] ORANJE A P, GLAZENBURG E J, WOLKERSTORFER A, et al. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score[J]. *Br J Dermatol*, 2007, 157(4): 645-648.
- [16] MACHADO L, THOMPSON L M, BRETT C H R. Visual analogue mood scale scores in healthy young versus older adults[J]. *Int Psychogeriatr*, 2019, 31(3): 417-424.
- [17] TORALES J, MALVIDO K, SANTOS-MUÑOZ A, et al. Atopic dermatitis in psychodermatology: a concise review for dermatologists[J]. *Ital J Dermatol Venerol*, 2022, 157(4): 301-305.
- [18] WOLLENBERG A, WERFEL T, RING J, et al. Atopic dermatitis in children and adults: diagnosis and treatment[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2023, 120(13): 224-234.
- [19] KEREN A, REICH K, BERTOLINI M, et al. Autologous Th2-polarized lymphocytes induce atopic dermatitis lesions in non-atopic human skin xenotransplants[J]. *Allergy*, 2023, 78(6): 1538-1553.
- [20] HASHIMOTO T, YOKOZEKI H, KARASUYAMA H, et al. IL-31-generating network in atopic dermatitis comprising macrophages, basophils, thymic stromal lymphopoietin, and periostin[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(3): 737-746.
- [21] BAKKER D, de BRUIN-WELLER M, DRYLEWICZ J, et al. Biomarkers in atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(5): 1163-1168.
- [22] WU Y, GU C, WANG S, et al. Serum biomarker-based endotypes of atopic dermatitis in China and prediction for efficacy of dupilumab[J]. *Br J Dermatol*, 2023, 188(5): 649-660.
- [23] DAVID E, UNGAR B, RENERT-YUVAL Y, et al. The evolving

- landscape of biologic therapies for atopic dermatitis: present and future perspective[J]. *Clin Exp Allergy*, 2023, 53(2): 156-172.
- [24] PAGAN A D, GHALILI S, CICES A, et al. Atopic dermatitis induced during anti-TNF- α therapy for inflammatory bowel disease: potential for Th2 inhibition with dupilumab[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11(7): 2235-2238.
- [25] HARB H, CHATILA T A. Mechanisms of dupilumab[J]. *Clin Exp Allergy*, 2020, 50(1): 5-14.
- [26] CHU CY, YAO TC, SHIH IH, et al. Pimecrolimus for the treatment of atopic dermatitis in infants: an asian perspective[J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2023, 13(3): 717-727.
- [27] FERRUCCI S M, ANGILERI L, MARZANO A V, et al. Topical tacrolimus during systemic therapy for severe atopic dermatitis in the clinical practice[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(7): 2518-2523.
- [28] 于瑞星,蔡涛,郑跃,等.他克莫司软膏联合安肤舒缓精粹水治疗特应性皮炎多中心、双盲、随机对照临床疗效评估[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2023, 37(6): 668-672.
- [29] SAHNI V N, BALOGH E A, STROWD L C, et al. The evolving atopic dermatitis management landscape[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2022, 23(4): 517-526.
- [30] KOH L F, ONG R Y, COMMON J E. Skin microbiome of atopic dermatitis[J]. *Allergol Int*, 2022, 71(1): 31-39.
- (童颖丹 编辑)
- 本文引用格式:** 田敏,熊炜,肖玉凤,等.他克莫司联合度普利尤单抗治疗中、重度特应性皮炎的临床研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(4): 72-77.
- Cite this article as:** TIAN M, XIONG W, XIAO Y F, et al. Efficacy of tacrolimus combined with dupilumab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(4): 72-77.